

به نام خداوند بخشایشگر مهربان

منبع: سایت Multiple Sclerosis Trust- کارآزمایی بالینی فارماکوترابی های جدید در درمان ام اس (۲۰۱۴)

ترجمه: دکتر زهرا نظری- داروساز- عضو هیئت مدیره انجمن ام اس مازندران

موضوع: دارودرمانی جدید در ام اس

ام اس بیماری التهابی، مزمن و اتوایمیون است که علائم آن با دمیلینه شدن سیستم اعصاب مرکزی (اعصاب حسی، حرکتی، بینایی و تعادلی) بروز میکند. درمان اصلی ام اس با اینترفرون های بتا (Avonex-Cinnovex:1-a هفته ای یکبار عضلانی و Rebif-Recigen هفته ای سه مرتبه زیرجلدی و 1-b : betaferon-Etavia-ziferon یکروز در میان زیرجلدی) و در مواردی انفوزیون ماهانه ناتالیزومب (Tysabri) است. از آنجاییکه اشکال دارویی اینترفرون ها تزریقی بوده و بدلیل تعدد تزریق در فواصل زمانی کم، گسترش دارودرمانی با داروهای خوراکی و یا تزریقی با فواصل بالا با جدیت تحت بررسی است. جهت آشنایی در ذیل به شرح اطلاعات دارویی این داروها که در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی هستند، می پردازیم.

داروهای خوراکی:

(Gilenya) Fingolimod قرص خوراکی ۰,۵ میلیگرم یکبار در روز، داروی جدیدی است که توسط انگلیس و European Medicines Agency برای خط دوم درمان RRMS مجوز گرفته (فاز ۳ تحقیقات بالینی برای PPMS) و در بیمارانی که با وجود یکسال درمان با اینترفرون ها حملاتشان ادامه دارد یا سرعت ریلپس شان(دو یا بیشتر ریلپس در یکسال) افزایش یافت استفاده خواهد شد. این دارو با باند شدن به رسپتور سطح نفوسیت هایی (sphingosine-1- phosphate - reseptor) که حملات اتوایمیون روی میلین را در ام اس تحت تاثیر دارند عمل میکند و بدین ترتیب سبب می شود نسبت زیادی از نفوسیت ها در غدد لنفاوی حفظ شوند بنابراین تعداد نفوسیت های فعالی که به مغز میرسد کاهش یافته و منجر به کاهش حملات ایمنی (کاهش آسیب و افزایش ترمیم) روی سلول های عصبی در مغز و نخاع میگردد. در مقایسه با پلاسبو تقریباً ۵۰٪ سرعت ریلپس را کاهش میدهد. فینگولیمود به خوبی تحمل میشود اما شایع ترین عوارض جانبی مشاهده شده شامل سردرد- عفونت دستگاه تنفس فوقانی- تهوع- اسهال- کوتاهی تنفس است. در شروع درمان برادیکاردی(طی ۶ ساعت از گرفتن اولین دوز در بیمارستان ضربان قلب و فشار خون مانیتور شود تا آریتمی بلوک دهلیزی- بطنی رخ ندهد) و ادم ماکولار(تورم در پشت و چشم که بینایی را تحت تاثیر قرار میدهد) از عوارض ناخواسته دارویی است که همراه با سرطان پوست و عفونت ویروسی هرپس در بیماران با مصرف دوز بالا شایع تر است.

(Nerventra) Laquinimod قرص خوراکی ۰,۳ میلیگرم یکبار در روز، داروی آزمایشی دارای مجوز در درمان RRMS است که (EMA : European Medicines Agency) در سال ۲۰۱۴ تصمیماتی را برای رد مجوز لاکوئینیمود تایید کرد اما با اخطار کارخانجات مبنی بر ادامه گسترش این دارو مواجه شد. این دارو با چند عملکرد روی سیستم ایمنی ممکن است دمیلینه شدن و آسیب اکسون ها را محدود کند. سطوح ساینوکین های مشخصی که بوسیله سیستم ایمنی آزاد می شوند را تحت تاثیر قرار میدهد همچنین ورود سلولهای ایمنی غیر فعال به مغز و نخاع را نیز کاهش میدهد. تحقیقات آزمایشگاهی اثرات نوروپروتکتیو و ضدالتهابی آن را نشان داد. در مطالعات فاز ۳ در مقایسه با پلاسبو تا ۲۳٪ سرعت ریلپس را کاهش میدهد. کاهش پیشرفت ناتوانی و کاهش تعداد ضایعات فعال حجم مغز هم مشاهده گردید. در مطالعات بالینی به خوبی تحمل میشود. شایع ترین عوارض جانبی درد پشت- افزایش سطح آنزیم های کبدی و سردرد است. عارضه جانبی جدی که در مطالعه فاز ۲ اتفاق افتاد انعقاد خون در رگ کبدی بود.

(BG-12/dimethyl fumarate) Tecfidera قرص خوراکی دو بار در روز تایید شده توسط EMA-SMC-NICE و Scottish Medicines Consortium و European Medicines Agency (Excellence) برای درمان RRMS و در سال ۲۰۱۴ در مرحله تعیین قیمت است. مکانیسم عملکرد این دارو به خوبی شناخته شده نیست ولی التهاب ناشی از پاسخ ایمنی ام اس و در نتیجه تخریب میلین را کاهش میدهد و با آزادسازی مواد شیمیایی در طی حملات ایمنی سلول های عصبی را در مقابل آسیب محافظت میکند(نوروپروتکتیو). در مطالعات فاز ۳، تعداد ریلپس ها در دریافت کنندگان تکفیدرا در مقایسه با پلاسبو نصف بود. شایع ترین عوارض جانبی گرگرفتگی- اختلال گوارشی: درد شکم-

تهوع- استفراغ- اسهال و سردرد است. سایر عوارض جدی تر اما با شیوع کمتر آن اثراتش روی کلیه ها- کاهش WBC و افزایش خطر عفونت هاست.

Teriflunomide (Aubagio) قرص خوراکی یکبار در روز، توسط FDA برای درمان RRMS فعال (دو ریلایس قابل توجه در ۲ سال گذشته) در بزرگسالان تایید گردید. مطالعات نشان داد این دارو تعداد ریلایس را به ۱/۳ کاهش داده و در دوز بالا (۴ میلیگرم روزانه) پیشرفت ناتوانی را هم نسبت به پلاسبو به ۱/۳ کاهش میدهد. با توقف تردد سلول های ایمنی خاص و کاهش تعداد B-cell و T-cell اثرات ایمنومودولاتوری و ضد التهابی دارد. شایع ترین عوارض جانبی افزایش سطح آنزیم های کبدی نمایانگر بصورت آسیب کبدی- تهوع- اسهال و ریزش مو که در چند ماه اول شروع درمان اتفاق می افتد. از آنجاییکه ممکن است دارو سبب آسیب جنین شود در گروه X بارداری بوده و برای زنان در سنین باروری شروع دارو منوط به منفی بودن تست بارداری است. در زنان تحت درمان و طی دو سال بعد توقف درمان که تست بارداری مثبت شد باید سطح خونی تری فلونوماید را با دادن داروهایی مثل زغال فعال و کلستیرامین سرریعا" به سطوح ایمن کاهش داد.

داروهای تزریقی با فواصل تزریق بالا:

Alemtuzumab (Campath -lemtrada) یک مونوکلونال آنتی بادی است که بعنوان درمان دارویی برای بزرگسالان با RRMS فعال توسط EMA-SMC-NICE مجوز گرفته است. (قبلا" برای درمان لوسمی لنفوسیت تاییدیه گرفته) دوز آلمتوزومب بصورت دوره ای با انفوزیون سه تا پنج روز یکبار در سال است و با سرکوب سیستم ایمنی و کشتن T-cell هایی که اشتباه" به میلیون حمله میکنند عمل میکند. عوارض جانبی آن بصورت اختلال انعقاد خون بشکل ترومبوسیتوپنی پورپورا در ۱% بیماران دیده شده که قابل درمان است- تقریباً" ۱/۴ دچار عوارض تیروئیدی شدند- سندروم شبه آنفلوآنزا و عفونت های ویروسی و سرما خوردگی هم بعد تزریق گزارش شد.

Ofatumumab (Arzerra) یک مونوکلونال آنتی بادی است که بعنوان دارویی آزمایشی برای درمان RRMS در فاز ۲ کارازمایی بالینی قرار دارد (بطور متداول در درمان لوسمی لنفوسیت مزمن کاربرد دارد) و بصورت انفوزیون وریدی یا تزریق زیر پوستی داده میشود. این دارو با مارکر CD-20 روی سطح لنفوسیت B باند میشود (مسئول ایجاد پاسخ ایمنی غیر طبیعی و مخرب میلیون است) و تعداد لنفوسیت های B-cell را کاهش میدهد. افتاتومومب بشکل قابل توجهی تعداد پلاک های فعال و جدید مشاهده شده در MRI را کاهش میدهد.

Ocrelizumab یک مونوکلونال آنتی بادی است که بعنوان دارویی آزمایشی برای درمان RRMS و PPMS در فاز ۳ کارازمایی بالینی قرار دارد و بصورت انفوزیون وریدی در روز های ۱ و ۱۵ بفاصله تقریباً" هر ۶ ماه داده میشود. این دارو ورژن انسانی ریتوکسیمب (آنتی بادی موشی علیه CD-20) است. اهداف این دارو مارکر CD-20 روی سطح لنفوسیت B (مسئول ایجاد پاسخ ایمنی غیر طبیعی و مخرب میلیون است) هستند. اگرلیزومب دو برابر درمان های متداول تعدیل بیماری موثر است. و تعداد پلاک های فعال در بررسی MRI حدود ۹۰% کمتر از پلاسبو نتیجه شد. در کارازمایی بالینی عوارض جانبی جدی نادر بودند. یک بیمار تحت درمان با دوز بالای (۲۰۰۰ میلیگرم) دارو، بدلیل تورم و ادم مغز پس از سندروم پاسخ التهابی سیستمیک با نارسایی چند ارگان فوت کرد اما ارتباط این مرگ با دارو روشن نیست. در تزریق اول عوارض مربوط به انفوزیون بیشتر از پلاسبو مشاهده شد. اگرلیزومب قبلاً" برای درمان ارتريت روماتوئید مورد تحقیق بود اما مطالعات بدلیل القای بالای عفونت های فرصت طلب در بیماران قطع شد.

Daclizumab (Zenepax) یک مونوکلونال آنتی بادی است که بعنوان داروی جدید تحت مطالعه در فاز ۳ برای درمان RRMS است که بشکل تزریق ماهی یکبار زیرپوستی داده میشود. همچنین برای پیشگیری از رد پیوند کلیه استفاده می گردد. این دارو با باند شدن به رسپتور CD-25 روی سطح لنفوسیت ها، فعالیت اینترلوکین-۲ را که یک پیام اور شیمیایی در سیستم ایمنی است بلوک میکند و بدین ترتیب از فعالیت و رشد لنفوسیت های درگیر در حملات ایمنی در ام اس جلوگیری می کنند. مطالعات اخیر نشان داد فعالیت سایر سلول های ایمنی که کشنده طبیعی هستند را افزایش می دهد. در فاز ۲ مطالعه در مقایسه با پلاسبو سرعت ریلایس سالانه را تقریباً" ۵۰% کاهش داد همچنین عفونت های جدی- واکنش های پوستی جدی و تخریب عملکرد کبد در دریافت کنندگان داکلیزومب نسبت به پلاسبو فراوان تر اتفاق افتاد. در کارازمایی های بالینی خوب تحمل شد و یافته ها با مصرف دوز کم تا دوز بالای دارو کاهش ۲۵ تا ۷۲% در پلاک های جدید در بررسی MRI را نشان داد. یک مورد مرگ ناشی از هپاتیت اتوایمیون گزارش شد.

Cladribine یک داروی تعدیل کننده سیستم ایمنی است و از آنجاییکه مزیت های دارو مهمتر از خطراتش نبود کارخانجات تلاششان را برای گرفتن مجوز برای این دارو ادامه ندادند.